

特集 精神科日常臨床における利益相反——医師と企業のつきあい方——

海外の報告からみた精神科臨床場面での利益相反

仙波 純一

医療における利益相反 (conflict of interest) とは、患者に最善を尽くすべき医療者の義務が、企業など何らかの利害関係をもつことによって、阻害されてしまうおそれのある状態を示す。利益相反については、欧米ではすでに 1980 年代から問題になりつつあった。臨床試験にまつわるいろいろな問題が 1990 年ごろからスキャンダルとしてジャーナリズムで取り上げられるようになり、それを機会に利益相反の議論が進んだ。医学雑誌内部でも、論文の信頼性を確かにするために、論文掲載の際に利益相反の開示を投稿規定で求めるようになった。利益相反の問題ははじめ研究者個人の倫理的問題とされていたが、2000 年ごろからは大学・医療機関・研究機関全体の問題とされるようになった。ここで求められるのは研究者が特定の企業とどのような関係にあるかを開示 (disclosure) することである。最近広く提唱されているエビデンスに基づく医学 (EBM) ではメタアナリシスの結果が重視されている。すると製薬会社は自己に不利な結果となった臨床試験の発表を抑えるという出版バイアスの問題が出現した。さらに、いろいろな学会から公表される治療ガイドラインにおいても、作成メンバーの利益相反の有無が取りざたされている。しかし、企業の貢献なしに医学研究を進めていくことは現実的でなく、一方的に企業のあり方を非難することは公平ではない。今後、非金銭的な利益相反を含め、どこまで開示すべきかについて議論が進められていくであろう。一般診療を営む精神科医にとっても利益相反は医療者の職業倫理にとどまらない。企業からの大小さまざまな利益供与が、患者に対する公正さを失うものであるかどうか、われわれ精神科医の日常レベルでの判断が求められている。

〈索引用語〉：利益相反 (conflict of interest)、開示 (disclosure)、投稿規定、出版バイアス〉

1. はじめに

利益相反についての議論は、わが国では欧米に大きな後れをとっている。わが国で利益相反が一般医学雑誌などで話題となり始めたのは、数年前からである。しかし、医学の信用を揺るがしかねない問題として、企業から大学や研究機関への資金提供と医学的な公正さが新聞などで問題になり始めたのは、わずかここ 2、3 年である。ここでは、とくに精神医学分野における利益相反に関する海外の報告をまとめ、最近までどのような議論がなされ、またこれからどのような問題が提起されていきそうかを述べていく。本演題は、海外での議論をもとに、わが国における利益相反への意

識を喚起しようと試みるものである。

2. 海外での利益相反の議論の歴史

利益相反に関して発表された論文数の推移を PubMed をもとに図にしてみた (図 1)。利益相反は企業との関連について論じたものが多い。関連する企業とはほとんど製薬企業を指しているので、検索のキーワードを “conflict of interest” (COI) と “drug industry” とで掛け合わせてみた。製薬企業との利益相反に関する論文数は、2000 年ごろから急速に増加し始めて、ここ数年はほぼ同数の論文が発表されていることがわかる。さらにこれに、“psychiatry” のキーワードをか

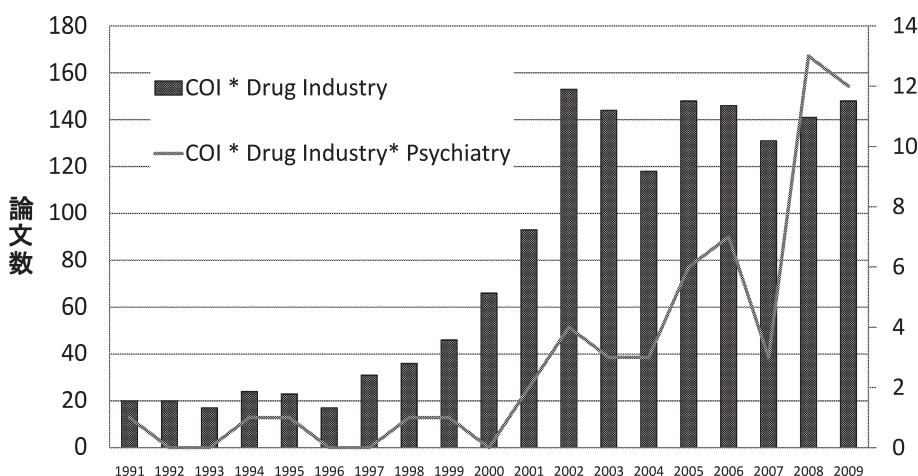


図1 PubMedによる製薬企業と精神科の利益相反関連論文数の推移

けたものが折れ線で示した論文数である。2008年に急速な増加を示しているのは、後述するように、米国精神医学界で生じたエキスパートと製薬企業との関係をめぐるスキャンダルが、一般医学雑誌で頻回に取り上げられたことと関係している。利益相反の問題は、残念ながら、何度か生じたジャーナリスティックなスキャンダルごとに議論が深められているのが現実である。

1) 2000年以前

欧米における利益相反の議論は、医学雑誌における利益相反の開示から始まっている。2002年のNature誌では“Conflicts of interest: can you believe what you read?”という、刺激的な表題の論説²⁰⁾が掲載され、多くの医学雑誌では著者と資金提供者である企業との関係が必ずしも明らかになっていないことが告発された。実際に、BMJ誌に2001年に発表された研究⁹⁾では、Annals of Internal Medicine, BMJ, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicineなどの権威ある一般医学雑誌でも、1999年まではほとんど利益相反については記載がなされていないことが示された。それでも、1990年代には、ジャーナリズムからの製薬企業と大学や研究機関との資金提供をめぐっての告発が盛んに続き、製

薬企業と大学の関係を調査する論文²⁾が発表され、New England Journal of Medicine誌は以前あったよりもより詳しい利益相反の掲載を投稿者に求めるようになった。

2) 2000年以降

2000年代になると、米国の大学病院などでの臨床試験における利益相反のガイドラインが作成され、同時に American Society of Clinical Oncology が研究発表の際に利益相反の開示を求めるガイドラインを作成した。またこのころには、臨床医の処方行動に及ぼす企業の広告の影響¹⁾や、比較対照試験においてスポンサーシップのある薬の方が優れる可能性が高いことを実証的に調べた研究^{5,16,18)}が報告されている。すなわち、処方といった医療の実践場面だけでなく、薬の臨床試験においても製薬企業からの資金が大きな影響を及ぼしていることが明らかにされたのである。一方、このころから盛んになってきた診療ガイドライン作成の際に、作成者に利益相反の問題が生じやすいことも取り上げられるようになった。アメリカ精神医学会の診療ガイドラインには作成者の利益相反がほとんど明示されていないことも指摘された⁴⁾。また、ガイドライン作成の基本となるメタアナリシスにおいても、Cochrane review よりも

企業の援助のもとに行われたメタアナリシスの方が、企業にとって都合のよい結果となっているという発表¹¹⁾もなされた。さて、そうであれば、今度はそれをどのようにコントロールすべきかという議論になっていくはずである。実際これを受けて、国際的な一般医学誌では、まず著者に対して、その研究における企業との利益相反を開示するように投稿規定を整備し始めた。2, 3年遅れて精神科専門誌でも、研究資金の提供先を明らかにすべきという提言が次々になされた。

3) 2006年の利益相反開示のスキandal

米国で医学雑誌における利益相反の開示において、問題となった事件が2006年におきている。どちらもジャーナリズムの告発によって明らかになったものである。まず、American Journal of Psychiatry 誌で Editorial 欄（編集長による巻頭言のようなもの）における編集長の利益相反が問題になった¹⁴⁾。一般の原著論文と異なり、当時この欄は編集長自身が自由に書くことができたために、誰のチェックも受けなかったのである。このことが告発された後、同誌では編集長が交代し、今後は編集長の執筆も他の編集委員や他誌の編集長が内容をチェックすることとした¹⁴⁾。ところが、そのあとに JAMA 誌³⁾ や Neuropsychopharmacology 誌¹⁷⁾ における著者たちの不十分な利益相反の開示が問題となった。前者の研究は、妊娠中に抗うつ薬を服用している方がうつ病を再発しにくいという結論の論文であったが、著者らは多くの抗うつ薬を販売している製薬会社から資金的な援助を受けていることを過少に記載したのである³⁾。また、後者では当の雑誌の編集長自身が筆頭著者になっていながら、論文の対象となった医療機器会社から資金援助を受けていることを記載していなかったことが判明した¹⁷⁾（その後著者は編集長を辞任）。精神医学における利益相反の開示が不十分であったことから、故意による隠蔽が疑われたのである。American Journal of Psychiatry 誌では、数か月も経たないうちに、ふたたび編集長が利益相反についての宣言をしなけれ

ばならなくなってしまった⁶⁾。

4) 2008年のエキスパートの利益相反をめぐるスキandal

2008年に米国上院議員の Chuck Grassley は精神医学界のエキスパートと製薬企業との関連を問題視し、国会議員の立場で強力な調査を行った。その結果、Harvard 大学¹³⁾ や Emory 大学⁸⁾ のエキスパートたちが、製薬企業から莫大な研究費やコンサルタント料を受けていながら大学に申告していなかったことが判明した。また、NIMH の director であったエキスパートが、精神保健を扱うラジオ番組に長期に出演していながら、製薬企業から出演料をもらっていたことを公開していなかったことが判明し、番組から降ろされるという事態も報道された¹⁹⁾。この事件以降、精神医学諸団体や医学雑誌などで利益相反の開示がさらに進められることになった^{7,12,21)}。図1に示した2008年の突出した関連論文の増加は、この影響のためと考えられる。

5) 利益相反のテーマの変遷

以上で紹介したように、利益相反のテーマは時代ごとに変遷しつつある。初期にはいわば組織レベルの利益相反であり、論文作成や学会発表などにおける著者と企業との関わりを開示することが中心であった。したがって、医師や研究者個人のレベルというよりも、大学病院や研究機関での臨床研究の際の利益相反が問題となったといつてよいであろう。しかし、次第に evidence-based medicine (EBM) が隆盛になるに従い、EBMのもととなるようなランダム化比較試験やメタアナリシスに対する商業主義による歪みが問題とされるようになった。1980年代から盛んに発表されるようになった診療ガイドラインでは、「エビデンスが強い」治療法とされるためにはランダム化比較試験でよい成績を得なければならない。大規模なランダム化比較試験は製薬企業のスポンサーなしに行うことは事実上不可能である。ここに利益相反の問題が微妙に関わってくるのである。

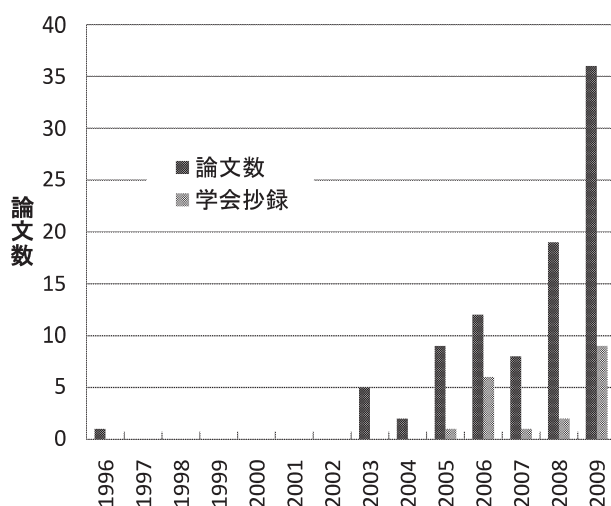


図2 わが国での利益相反関連論文数の推移
J Dream II で“利益相反”，“利害衝突”，“conflict of interest”
をキーワードとして検索

最近では、医師個人のレベルでの利益相反が話題となっている。医師に対する企業からのギフトや講演などの謝金、学会や企業の主催した研究会でのオピニオンリーダーの言動などが問題となっている。いわば医師の行動規範としての利益相反である。ここでは、金銭に関わる利益相反だけが問題となるのではない、いわゆる非金銭的な（non-financial）利益相反も含まれるようになってくる¹⁵⁾。たとえば、ある医師個人が特定の医療政策を推進する団体に所属しているかなどは、金銭的な関係がないにしても、自分の意見を発表する際には第三者に開示すべきものであろう。さらには、特定の学派に属しているか、同僚あるいは師弟関係にあるかなども問題となるかもしれない。これらについては、どこまでどのように開示すべきか、また開示すればそれでよいのかどうかについても、今後綿密な議論が必要になるであろう。

3. わが国での利益相反の議論

本稿は海外での利益相反の動向を紹介するものであるが、ここで多少とも国内の状況を示しておく。文献データベースである J Dream II で、「利益相反」「利害衝突」などのキーワードを用いて

検索し、利益相反がどのように発表されているかを図2に示した。2003年までほとんど議論されていないことがわかる。しかし、最近では利益相反に関する論文はうなぎ登りに増えている。2006年には文部科学省が「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」を発表し（www.soc.nii.ac.jp/jsp2/assist/file/guideline_COI.pdf）、大学や研究所における臨床研究の際の利益相反の扱いを示している。学会主導の利益相反の議論も始まっており、2007年には日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会は合同で「がん臨床研究の利益相反に関する指針」（www.jca.gr.jp/researcher/secretariat/pdf/coi_indicator.pdf）を発表しているし、2010年の春には日本内科学会が欧米の基準に劣らない程度の利益相反指針（http://www.naika.or.jp/coi/coi_top.html）を提示した。今後はこの日本内科学会の利益相反指針に沿って、他学会でも同じような議論がされていくであろう。

4. もう一度米国の議論に戻って

NIMHの所長である Insel は、2010年の JAMA 誌¹⁰⁾に、他の医学分野に比べて、どうし

表1 精神医学分野における今後の利益相反のあり方
(個人的な提言)

学会、研究会や雑誌などにおける発表の際の利益相反の明確化
ガイドライン作成における利益相反の明確化
患者を含めた第三者の参加
Full disclosure を目指す
大学、研究機関、病院などの職員に対して
企業との共同の場合、明確な行動規範を作る
公的機関による治験の推進
米国の STAR*D や CATIE, 英国の CUtLASS などにならう
利益相反に惑わされない厳密な研究方法の確立
医学教育や新人教育に利益相反問題を含める
非金銭的利益相反への注意
特定の団体などへの帰属
実地臨床家への注意
ギフト、適応外使用の誘い、企業主催の研究会への参加

て精神医学分野の利益相反の問題が多く報道されるのかを公表している。彼の率直な議論は、わが国の精神科における利益相反を考える上で重要である。まず彼は、「精神科は他科よりも企業からの資金をもらっているのか?」という疑問に対し、Yes と答えている。精神科領域は、SSRI や第二世代の抗精神病薬の開発によって、製薬会社にとっても大きな市場となっているのである。ちなみに、2009 年度の世界の薬品売り上げ Top 15 のうちに、精神科治療薬は 3 つ含まれている (<http://www.imshealth.com>)。しかし、彼は「大学のオピニオンリーダーは出版物や講演で臨床に影響を与えているか」という問いに対しては、他の専門家に比べて資金の受け入れは多くも少なくもないと否定的である。また、「大学の精神科医は出版物で金銭的な開示をより積極的にしているか」についても、他の専門家と同じくらの開示であるといっている。ただし、「大学のオピニオンリーダーに対する金銭的な支払いは診療ガイドラインに影響を与えているか」という問いに対しては、利益相反の開示は不十分で影響を与えている可能性は否定できないとしている。最後に「精神科診療は企業によってゆがめられているか」という問

いに対しては、歯切れのよい記述はなされていない。しかし、Insel は薬物療法に傾きやすい精神科医療の現状への危惧を表明している。彼の危惧はそのまま、わが国の精神医療にも当てはめることができるのではないだろうか。

5. Federal Physician Payment Sunshine Act の成立と今後の利益相反の開示

すべての製薬会社・医療機器会社に、1 年間に 100 ドル以上の支払いのある医師や病院を公表する義務を課す法律 (Federal Physician Payment Sunshine Act) がオバマ政権下の米国で 2010 年春に制定された。この法律は 2011 年秋から施行予定とされている。この法律が施行されると、医師個人の開示と、提供側の企業の開示をつきあわせれば、資金の授受の事実をもちや隠すことはできなくなるはずである。米国の巨大製薬企業ではすでにホームページ上から医師個人への資金の援助が公開されているところがある。たとえば、Pfizer 社のホームページの “Payments to Health Care Professionals” (https://www.pfizer.com/responsibility/working_with_hcp/working_with_hcp.jsp) を参照されたい。

このような流れのなかで、米国精神医学会でも Appelbaum とそのワークグループが作成した “Relationships Between Psychiatrists and Pharmaceutical and Medical Device Industries” の勧告を承認するか否かが議論されている。その内容は、精神科医は企業からギフトを受けてはならない、精神科医は企業がスポンサーとなった promotion talk や、そのような会合への出席をしてはならない [ただし、ACCME (生涯教育で基準の作成や監視を行っている団体) 承認のものを除く]、精神科医は consultation と見せかけた promotional meeting である場合は、“consulting” meeting に参加してはならないなど、われわれ日本人からみればかなり厳しいものである。残念ながら 2010 年の総会でも採択されることはなかった。しかし、内容の多少の変更はあるにしても、このような流れで利益相反問題は進んでい

くことになるであろう。製薬会社はグローバル企業である。良くも悪くもわが国でも米国と同様の流れになっていくことには、逆らえないであろう。しかしそうなる前に、われわれ自身が利益相反に対してどのような姿勢を取っていくかが、患者を含む社会から求められているのである。

最後に個人的な提言であるが、表1に精神医学分野における今後の利益相反のあり方をあげてみた。精神医学界内部での議論のたたき台になればさいわいである。

文 献

- 1) Andersson, S.J., Troein, M., Lindberg, G.: General practitioners' conceptions about treatment of depression and factors that may influence their practice in this area. A postal survey. *BMC Fam Pract*, 6; 21, 2005
- 2) Blumenthal, D., Causino, N., Campbell, E., et al.: Relationships between academic institutions and industry in the life sciences—an industry survey. *N Engl J Med*, 334; 368-373, 1996
- 3) Cohen, L.S., Altshuler, L.L., Harlow, B.L., et al.: Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*, 295; 499-507, 2006
- 4) Cosgrove, L., Bursztajn, H.J., Krinsky, S., et al.: Conflicts of interest and disclosure in the American Psychiatric Association's Clinical Practice Guidelines. *Psychother Psychosom*, 78; 228-232, 2009
- 5) Davis, J.M., Chen, N., Glick, I.D.: Issues that may determine the outcome of antipsychotic trials: industry sponsorship and extrapyramidal side effect. *Neuropsychopharmacology*, 33; 971-975, 2008
- 6) Freedman, R., Lewis, D.A., Michels, R., et al.: Conflict of interest, round 2. *Am J Psychiatry*, 163; 1481-1483, 2006
- 7) Freedman, R., Lewis, D.A., Michels, R., et al.: Conflict of interest— an issue for every psychiatrist. *Am J Psychiatry*, 166; 274, 2009
- 8) Hopkins Tanne, J.: US psychiatrist steps down after questions about drug company payments. *BMJ*, 337; a2088, 2008
- 9) Hussain, A., Smith, R.: Declaring financial competing interests: survey of five general medical journals. *BMJ*, 323; 263-264, 2001
- 10) Insel, T.R.: Psychiatrists' relationships with pharmaceutical companies: part of the problem or part of the solution? *JAMA*, 303; 1192-1193, 2010
- 11) Jorgensen, A.W., Hilden, J., Gotzsche, P.C.: Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*, 333; 782, 2006
- 12) Klein, D.F., Glick, I.D.: Conflict of interest, journal review, and publication policy. *Neuropsychopharmacology*, 33; 3023-3026, 2008
- 13) Lenzer, J.: Review launched after Harvard psychiatrist failed to disclose industry funding. *BMJ*, 336; 1327, 2008
- 14) Lewis, D.A., Michels, R., Pine, D.S., et al.: Conflict of interest. *Am J Psychiatry*, 163; 571-573, 2006
- 15) Maj, M.: Non-financial conflicts of interests in psychiatric research and practice. *Br J Psychiatry*, 193; 91-92, 2008
- 16) Mathew, S.J., Charney, D.S.: Publication bias and the efficacy of antidepressants. *Am J Psychiatry*, 166; 140-145, 2009
- 17) Nemeroff, C.B., Mayberg, H.S., Krahl, S.E., et al.: VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 31; 1345-1355, 2006
- 18) Perlis, R.H., Perlis, C.S., Wu, Y., et al.: Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry*, 162; 1957-1960, 2005
- 19) Tanne, J.H.: US psychiatrist is fired from radio programme for not disclosing drug company ties. *BMJ*, 337; a2934, 2008
- 20) van Kolschooten, F.: Conflicts of interest: can you believe what you read? *Nature*, 416; 360-363, 2002
- 21) Weinfurt, K.P., Hall, M.A., King, N.M., et al.: Disclosure of financial relationships to participants in clinical research. *N Engl J Med*, 361; 916-921, 2009